

15.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

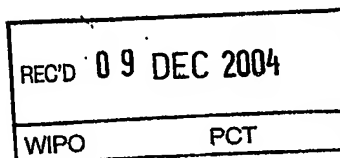
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 0 月    9 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 5 0 4 3 9  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 5 0 4 3 9 ]

出 願 人            帝 人 ファーマ株式会社  
Applicant(s):

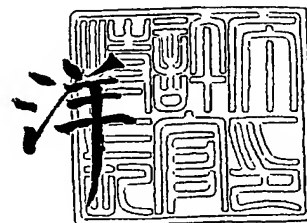


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 0 月 2 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



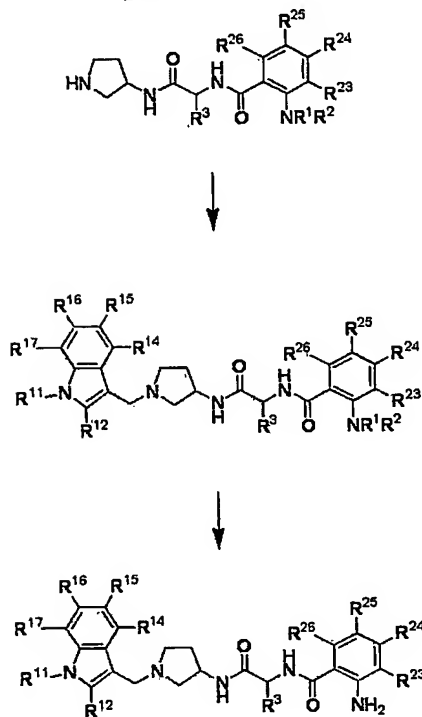
【書類名】 特許願  
【整理番号】 P37248  
【提出日】 平成15年10月 9日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D209/14  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内  
    【氏名】 竹安 巧  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内  
    【氏名】 古賀 政博  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内  
    【氏名】 佐藤 嘉紀  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県岩国市元町1丁目8-16-201号  
    【氏名】 朝日田 光晴  
【特許出願人】  
    【住所又は居所】 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号  
    【氏名又は名称】 帝人ファーマ株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100099678  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 三原 秀子  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 206048  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記式で示される第一工程および第二工程を含んでなるアミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法。ただし、 $R^1$  および  $R^2$  がいずれも水素原子である場合には第二工程は不要である。

## 【化 1】



式中、 $R^{11}$  は水素原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、または  $C_2 - C_7$  アルカノイル基を表し、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^{17}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、または  $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニル基を表し、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表し（この場合、 $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって環構造を形成していてもよい）、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および  $R^{26}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表し、 $R^3$  は水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基を表す。

## 【請求項 2】

アミノ基の保護基が、メトキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、またはフタロイル基である請求項 1 に記載の製造法。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

## 【請求項 3】

$R^1$  および  $R^2$  の一方が水素原子であり、他方が  $t$ -ブトキシカルボニル基である請求項 1 に記載の製造法。

## 【請求項 4】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{17}$  が水素原子である請求項 1 から 3 のい

ずれかに記載の製造法。

【請求項 5】

$R^{1,6}$  がメチル基である請求項 1 から 4 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 6】

$R^{2,3}$ 、 $R^{2,4}$ 、および  $R^{2,6}$  が水素原子である請求項 1 から 5 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 7】

$R^{2,5}$  がトリフルオロメトキシ基である請求項 1 から 6 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 8】

$R^3$  が水素原子である請求項 1 から 7 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 9】

第一工程が、ホルムアルデヒド等価体を共存させて 3 位が無置換のインドール誘導体を反応させるものである請求項 1 から 8 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 10】

ホルムアルデヒド等価体が、ホルマリン、パラホルムアルデヒド、またはトリオキサンである請求項 9 に記載の製造法。

【請求項 11】

第一工程が、3 位にジアルキルアミノメチル基を有するインドール誘導体を反応させるものである請求項 1 から 8 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 12】

第二工程が、酸による加水分解によりアミノ基の保護基を除去するものである請求項 1 から 11 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 13】

第二工程が、有機溶媒中で塩化水素を作用させるものである請求項 1 から 11 のいずれかに記載の製造法。

【書類名】明細書

【発明の名称】アミノピロリジン誘導体の製造法

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノピロリジン誘導体の製造法に関する。さらに詳しくは、単球、リンパ球などの血液白血球成分の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じている疾患に対する治療薬および／または予防薬として効果が期待できるケモカイン受容体拮抗剤の製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

MIP-1 $\alpha$ やMCP-1などのケモカインは、白血球の遊走惹起作用および活性化作用などを有する蛋白性因子であり、その作用は白血球上のケモカイン受容体を介して発現することが知られている（非特許文献1参照）。したがって、ケモカインの標的細胞への作用を阻害し得るケモカイン受容体拮抗剤は、白血球の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じていると考えられている動脈硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎（腎症）、多発性硬化症、肺線維症、心筋症、肝炎、脾臓炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うっ血性心不全、ウイルス性髄膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、敗血症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎などの疾患のいずれかまたは複数に対する治療薬および／または予防薬として期待できる（非特許文献2参照）。これらの知見に基づきケモカイン受容体拮抗剤の開発を目的とした研究が進められ、優れたケモカイン受容体拮抗作用を有する環状アミン誘導体が見出された（特許文献1参照）。

【0003】

こうしたケモカイン受容体拮抗作用を有するアミノピロリジン誘導体を得るための製造法としては、特許文献1および特許文献2に構造が類似する化合物の製造例が示されている。しかしそれらで開示されている製造法は簡便ではなく、また開示されている反応例も反応溶媒としてジクロロメタンを使用するなど、必ずしも大量合成に向いているとはいえない。

【0004】

【特許文献1】国際公開99/25686号パンフレット

【特許文献2】特表2001-500891号公報

【非特許文献1】アレルギー・免疫、1999、第6巻、11号

【非特許文献2】Schwarz, M.K.ら、Exp. Opin. Ther. Patents、1999、9、1471

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、ケモカイン受容体拮抗剤である特許文献1に記載の化合物群の簡便かつ工業的な製造方法を提供することである。

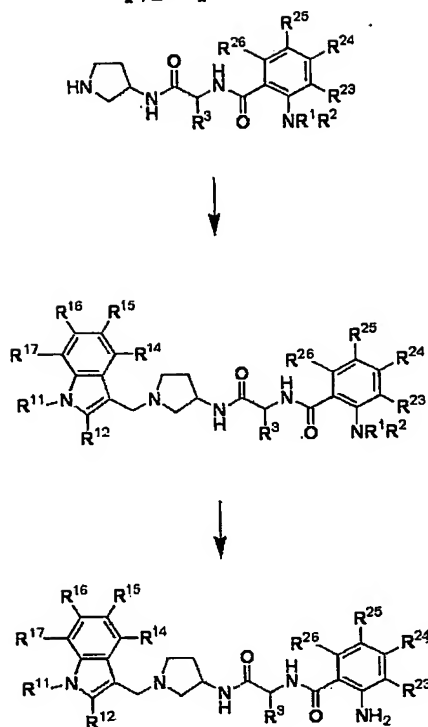
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、下記式で示される第一工程および第二工程を含んでなるアミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法である。

【0007】

## 【化1】



## 【0008】

式中、 $R^{11}$  は水素原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、または  $C_2 - C_7$  アルカノイル基（炭素数にはカルボニル炭素を含む）を表し、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^{17}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、または  $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニル基（炭素数にはカルボニル炭素を含む）を表し、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表し（この場合、 $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって環構造を形成していてもよい）、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および  $R^{26}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表し、 $R^3$  は水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基を表す。

## 【0009】

ただし、 $R^1$  および  $R^2$  がいずれも水素原子である場合には第二工程は不要であるから、本発明は、上記式のうち第一工程のみを含んでなる、アセトアミドピロリジン誘導体またはその塩の製造法となる。

## 【0010】

また、このようにして得られるアミノピロリジン誘導体はピロリジン環上に不斉炭素があるため、光学異性体が存在しうるが、R体、S体のいずれの製造法も、それらの混合物の製造法も本発明に含まれる。

## 【発明の効果】

## 【0011】

本発明によれば、ケモカイン受容体拮抗剤として有用な特許文献1に記載の化合物群を容易に製造することができる。本発明の製造法は、工業的製造法として、設備面や操作面、環境問題からも満足しうるものである。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0012】

前記式中、 $R^{11}$  は水素原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、または  $C_2-C_7$  アルカノイル基を表す。かかる  $R^{11}$  としては、水素原子が好ましい。

【0013】

前記式中、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^{17}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、または  $C_2-C_7$  アルコシカルボニル基を表す。かかる  $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{17}$  としては、いずれも水素原子が好ましく、 $R^{16}$  としては  $C_1-C_6$  アルキル基、なかでもメチル基が好ましい。

【0014】

前記式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表す（この場合、 $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって環構造を形成していてもよい）。かかるアミノ基の保護基としては、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、およびフタロイル基が好ましく挙げられる。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。なかでも  $R^1$  および  $R^2$  としては、水素原子や *t*-ブトキシカルボニル基が好ましい。

【0015】

前記式中、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および  $R^{26}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表す。かかる  $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、および  $R^{26}$  としてはいずれも水素原子が好ましく、 $R^{25}$  としてはハロゲン原子で置換されている  $C_1-C_6$  アルコキシ基、なかでもトリフルオロメトキシ基が好ましい。

【0016】

前記式中、 $R^3$  は水素原子または  $C_1-C_6$  アルキル基を表すが、 $R^3$  としては水素原子が好ましい。

【0017】

本発明の製造方法における第一工程は、アミノピロリジン骨格にインドール誘導体を導入する工程であり、その例としては大きく2つの方法がある。一つはホルマリン、パラホルムアルデヒド、トリオキサンなどのホルムアルデヒド等価体を共存させ、インドール環3位が無置換であるインドール誘導体とアミンを反応させる方法である。すなわち、酢酸/1,4-ジオキサン(1:1)混合溶媒、エタノール、メタノール、酢酸/メタノール(混合比は任意)混合溶媒などの溶媒中、3位無置換のインドール誘導体とアミンとを作用させることによって、インドール誘導体の3位と、1級または2級アミンとを一つのメチレン基を介して結合させる反応が進行する。この場合、溶媒としてエタノール、酢酸、テトラヒドロフランを用い、室温で反応させることが好ましく、ホルムアルデヒド等価体として37%ホルマリンを用いる場合が特に好ましい。

【0018】

また、別の方法としてインドール環3位にジアルキルアミノメチル基を有するインドール誘導体を反応させてもよい。すなわち、有機溶媒中でインドール誘導体とアミンとを反応させることにより、目的のインドール誘導体を得られる。反応溶媒としてはアルコール類、エーテル類、エステル類、炭化水素類などケトン系やアミン系以外の溶媒が幅広く用いられるが、その中でも2-プロパノール、酢酸プロピル、およびトルエンが好ましい例として挙げられる。

【0019】

本発明の製造方法における第二工程は、アントラニル酸部分のアミノ基の脱保護工程であり、保護基が用いられた場合にのみ必要となる。

## 【0020】

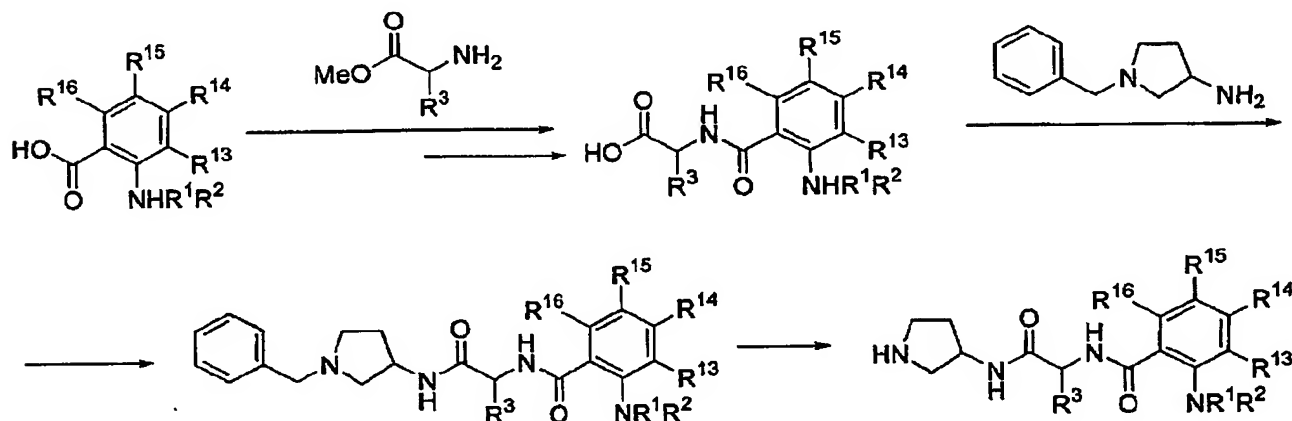
保護基として、例えば *t*-ブトキシカルボニル基を用いた場合には、有機溶媒中、塩酸、塩化水素／ジエチルエーテル溶液、塩化水素／1, 4-ジオキサン溶液、塩化水素／メタノール溶液などの塩化水素溶液またはトリフルオロ酢酸などを添加することにより、*t*-ブトキシカルボニル基を除去できる。この場合、塩化水素／1, 4-ジオキサン溶液または塩化水素／メタノール溶液を用いる場合が特に好ましい。

## 【0021】

一方、本発明のアミノピロリジン誘導体を得るための原料は、例えば次の合成ルートで製造することができる。

## 【0022】

## 【化2】



(式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  の定義は、前記式における定義と同じ。)

## 【0023】

すなわち、2位にアミノ基を有するアントラニル酸にアミノ酸を縮合させ、引き続きベンジルアミノピロリジンと縮合させる。そうして得られたアミノピロリジン誘導体から保護基のベンジル基を除くことで、本発明に必要な原料を得ることができる。

## 【0024】

しかしながら、本発明の製造法で用いる原料の入手は、ここに例示した製造ルートに限るものではない。また、ここに例示した製造法は合成ルートの概要を示したものであって、各反応、各化合物の条件により、随時保護基等を使用する工程を加えることができる。

## 【実施例】

## 【0025】

以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらのものに限定されることはない。

## 【0026】

## [実施例1]

(R)-3-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド)アセトアミド]-1-(6-メチルインドール-3-イルメチル)ピロリジンの製造

## 【0027】

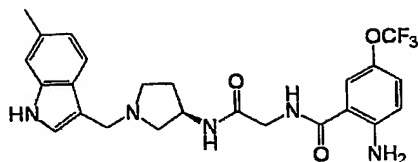




ド] -1- (6-メチルインドール-3-イルメチル) ピロリジンの製造

【0033】

【化5】



【0034】

(R) - 3 - [ 2 - ( 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメトキシベンズアミド ) アセトアミド ] ピロリジン - 1 酢酸塩 3.00 g、6 - メチルグラミン 1.46 g を 2 - プロパノール 50 mL に溶解させ、95℃ に加熱攪拌しながら微減圧下で溶媒を留去した。残渣に新たに 2 - プロパノールを追加し、再び微減圧下で溶媒を留去した。この操作を 7 回繰り返した。最後に得られた留去残渣 4.20 g に酢酸エチル 42 mL を加え、1 M 塩酸水 84 mL で抽出した。有機層を 1 M 塩酸で洗浄し、あわせた水層に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 128 mL を加えて中和した (pH = 9 - 10)。酢酸エチル 42 mL を加えて抽出し、10% 食塩水 50 mL で 2 回洗浄した。有機溶媒を減圧下留去させ、表題化合物の粗体を得た。これをさらに精製して表題化合物 0.50 g を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz、DMSO- $d_6$ 、TMS 基準) :  $\delta$  1.48 - 1.62 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.28 - 2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.75 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 6.64 (brs, 2H), 6.76 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 3H), 7.47 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 10.73 (brs, 1H)

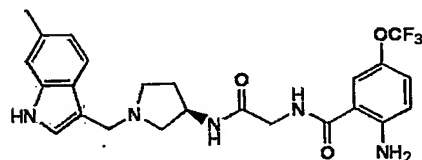
【0035】

【実施例 4】

(R) - 3 - [ 2 - ( 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメトキシベンズアミド ) アセトアミド ] - 1 - ( 6 - メチルインドール - 3 - イルメチル ) ピロリジンの製造

【0036】

【化6】



$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$   
Mol. Wt.: 489.49

【0037】

(R) - 3 - [ 2 - ( 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメトキシベンズアミド ) アセトアミド ] - 1 - ベンジルピロリジン塩酸塩 6.16 g、6 - メチルグラミン 3.03 g を 2 - プロパノールに溶解させ、トリエチルアミン 1.79 g を加えて 80℃ で 7 時間反応させた。反応後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル 200 mL、水 200 mL を加えて分液した。有機層を 2 M 塩酸 120 mL で分液し、水層にエタノール 240 mL を加えて溶液を均一にした後に、2 M 水酸化ナトリウム 120 mL を加えて中和した。生じた不溶物をろ別し、減圧乾燥することで表記化合物を 1.70 g 得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz、DMSO- $d_6$ 、TMS 基準) :  $\delta$  1.48 - 1.62 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.28 - 2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.75 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 6.64 (brs, 2H), 6.76 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 3H), 7.47 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 10.73 (brs, 1H)

【産業上の利用可能性】

【 0 0 3 8 】

本発明の製造方法によって得られるアミノピロリジン誘導体は、医薬品として用いられる。

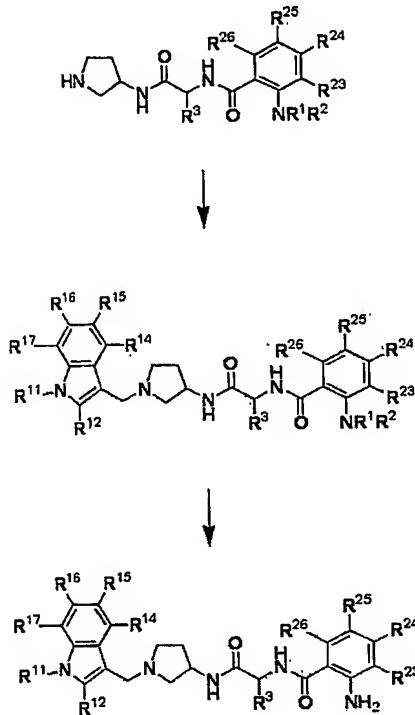
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】ケモカイン受容体拮抗剤の簡便かつ工業的な製造方法を提供する。

【解決手段】下記式で示されるアミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法。

## 【化1】



$R^{11}$  は水素原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_7$  アルカノイル基； $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、 $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニル基； $R^1$ 、 $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子または  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって環構造を形成していてもよいアミノ基の保護基； $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基； $R^3$  は水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基を表す。

【選択図】なし

特願 2 0 0 3 - 3 5 0 4 3 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 3 3 6 9 4 9 5 ]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区内幸町二丁目 1 番 1 号

氏 名

帝人ファーマ株式会社